

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年10 月13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/094811 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 31/196, A61J 1/00, A61K 9/08, 47/24, 47/26, A61P 11/02, 17/04, 27/04, 27/14, 37/08

(74) 代理人: 三枝 英二, 外(SAEGUSA, Eiji et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005967

(22) 国際出願日: 2005 年3 月29 日 (29.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-098542	2004 年3 月30 日 (30.03.2004)	JP
特願2004-107022	2004 年3 月31 日 (31.03.2004)	JP
特願2004-107023	2004 年3 月31 日 (31.03.2004)	JP
特願2004-120771	2004 年4 月15 日 (15.04.2004)	JP
特願2004-120772	2004 年4 月15 日 (15.04.2004)	JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ロート製薬株式会社 (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 井ノ岡 元良 (INOOKA, Motoyoshi) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). 瀬戸 忠史 (SETO, Tadashi) [JP/JP]; 〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PHARMACEUTICAL PRODUCT CONTAINING TRANILAST

(54) 発明の名称: トラニラストを含有する医薬製品

(57) Abstract: A pharmaceutical product comprising a package not only permitting viewing of its interior but also capable of inhibiting the decomposition of tranilast by light and, accommodated therein, a pharmaceutical preparation containing tranilast. The pharmaceutical product is produced by accommodating a pharmaceutical preparation containing tranilast and/or a salt thereof in a package permitting viewing of its interior, the package provided with light shielding means that blocks light of 350 to 450 nm wavelength region.

(57) 要約: 本発明の目的は、内部を視認でき、しかも光によるトラニラストの分解を抑制できる包装体に、トラニラスト含有医薬製剤を収容している、医薬製品を提供することである。トラニラスト及び／又はその塩を含有する医薬製剤を、内部を視認でき、しかも波長 350 ~ 450 nm の領域の光を遮断する遮光手段が施されている包装体に収容して、医薬製品を調製する。



WO 2005/094811 A1

明 細 書

トラニラストを含有する医薬製品

技術分野

- [0001] 本発明は、トラニラストを含有する医薬製品に関する。更に詳しくは、内部を視認でき、しかも光によるトラニラストの分解を抑制できる包装体に、トラニラスト含有製剤を収容している医薬製品に関する。また、本発明は、トラニラストの光分解を抑制する方法に関する。

背景技術

- [0002] トラニラスト(N-(3, 4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸)は、アレルギー性疾患治療薬として、気管支喘息やアレルギー性鼻炎等の治療用の経口投与剤として用いられている。更に、トラニラストは、現在ではアレルギー性疾患用の点眼剤としても使用されている。一般に、トラニラストは光に極めて不安定であるために、製造時や開封後の光への曝露に対して製剤の安定性を確保することが極めて重要である。通常、光に不安定な薬理活性物質を含有する製剤は、褐色やアルミ製の容器に充填されたり、光を全く透過させない収容袋に収容されたりすることにより、その安定化が図られている。
- [0003] ところで、点眼剤、洗眼剤、注射剤等の医薬製剤には、異物混入が許されないため、医薬製剤を充填する容器については、内部を観察できる透明の容器であることが好ましいと考えられている。また、使用者にとっても、医薬製剤を充填する容器は、残存量の確認のためにも内部を肉眼で観察できる程度の透明性を備えている容器が望ましいといえる。
- [0004] 従来、トラニラスト含有医薬製剤を充填する容器として褐色のガラス製容器が採用されていた。しかしながら、従来の褐色容器では、トラニラストの光に対する安定性を十分に確保できないという問題点もあった。また、アルミ製の容器や不透明の容器等の光をほぼ遮断できる容器では、内部の製剤の性状や内容量を、容器の外部から確認できないという欠点があり、製造工程管理や品質管理において不都合であった。また、容器に収容されたトラニラスト含有医薬製剤を光を全く透過しない収容袋に収容し

て携帯・保管する方法は、トラニラストの安定性を確保できても、使用者にとって極めて不便であった。

[0005] 一方、例えば、特許文献1には、製剤の処方観点から、薬物の光安定性を改善する方法が提案されているが、薬物を収容する包装体を改変することにより光に対して薬物を安定に保持する手段については開示していない。

[0006] このような従来技術を背景として、内部を視認でき、しかも光によるトラニラストの分解を抑制できる包装体に、トラニラストを収容している包装体入り医薬製剤の開発が望まれていた。

特許文献1:特開2003-26575号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、内部を視認でき、しかも光によるトラニラストの分解を抑制できる包装体に、トラニラスト含有医薬製剤を収容している医薬製品を提供することを目的とする。また、本発明は、トラニラストの光による分解を抑制する方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、光暴露によるトラニラストの分解は、波長365～430nmの領域の光線が関与しており、かかる領域の光線を遮断することによって、トラニラストの光安定化を実現できることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいて、更に検討を重ねることによって完成したものである。

[0009] 即ち、本発明は、下記に掲げる医薬製品を提供する:

項1. 内部を視認でき、しかも365～430nmの領域の光を遮断する包装体に、トラニラスト及び／又はその塩を含有する医薬製剤が収容されてなることを特徴とする、医薬製品。

項2. 包装体の365～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項1に記載の医薬製品。

項3. 更に、包装体の350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項2に記載の医薬製品。

項4. 更に、包装体の350～450nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項1に記載の医薬製品。

項5. 包装体の365～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項1乃至4のいずれかに記載の医薬製品。

項6. 包装体が、少なくとも、455～780nmの波長領域の平均光透過率が30%以上の部分を有するものである、項1乃至5のいずれかに記載の医薬製品。

項7. 医薬製剤が、更に、(B)ベルベリン、ビタミンB2類、ヘスペリジン、オキシキノリン、ビタミンB12類、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、項1乃至6のいずれかに記載の医薬製品。

項8. 医薬製剤が水性製剤である、項1乃至7のいずれかに記載の医薬製品。

項9. 医薬製剤の総量に対して、トラニラスト及び／又はその塩を、総量で0.01～20重量%の割合で含有する、項8に記載の医薬製品。

項10. 医薬製剤が、点眼剤、洗眼剤、注射剤、皮膚外用剤、点鼻剤又はコンタクトレンズ用剤である、項1乃至9のいずれかに記載の医薬製品。

項11. (i)包装体及び(ii)医薬製剤を含み、(i)包装体が、内部を視認でき、しかも365～430nmの領域の光を遮断するものであり、(ii)医薬製剤が、トラニラスト及び／又はその塩を含有し、該包装体に収容されているものである、ことを特徴とする医薬製品。

[0010] また、本発明は、下記に掲げる光分解抑制方法を提供する：

項12. トラニラスト又はその塩の光暴露による分解を抑制する方法であって、トラニラスト及びその塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する医薬製剤を、内部を視認でき、しかも365～430nmの領域の光を遮断する包装体に収容することを特徴とする、方法。

項13. 包装体の365～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項12に記載の方法。

項14. 更に、包装体の350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下で

ある、項13に記載の方法。

項15. 更に、包装体の350～450nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項13に記載の方法。

項16. 包装体の365～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項12乃至15のいずれかに記載の方法。

項17. 包装体が、少なくとも、455～780nmの波長領域の平均光透過率が30%以上の部分を有するものである、項12乃至16のいずれかに記載の方法。

項18. 医薬製剤が、更に、(B)ベルベリン、ビタミンB2類、ヘスペリジン、オキシキノリン、ビタミンB12類、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、項12乃至17のいずれかに記載の方法。

項19. 医薬製剤が水性製剤である、項12乃至18のいずれかに記載の方法。

項20. 医薬製剤の総量に対して、トラニラスト及び／又はその塩を、総量で0.01～20重量%の割合で含有する、項19に記載の方法。

項21. 医薬製剤が、点眼剤、洗眼剤、注射剤、皮膚外用剤、点鼻剤又はコンタクトレンズ用剤である、項12乃至20のいずれかに記載の方法。

項22. トラニラスト及び／又はその塩を含有する医薬製品の光安定化方法であって、(i)内部を視認でき、しかも365～430nmの領域の光を遮断する包装体に、(ii)トラニラスト及び／又はその塩を含有する医薬製剤を収容することを特徴とする、方法。

[0011] 更に本発明によれば、365～430nmの領域の光を遮断する透明包装体を使用することにより、トラニラスト及びその塩よりなる群から選択される少なくとも1種の光暴露に対する分解抑制が図られる。故に、本発明は、更に、下記に掲げる態様の使用を提供する：

項23. 内部を視認でき、365～430nmの領域の光を遮断する包装体の、トラニラスト及びその塩よりなる群から選択される少なくとも1種の光暴露による分解を抑制するための使用。

項24. 包装体の360～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項23に記載の使用。

項25. 更に、包装体の350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項24に記載の使用。

項26. 更に、包装体の350～450nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項24に記載の使用。

項27. 包装体の365～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項23乃至26のいずれかに記載の使用。

項28. 包装体が、少なくとも、455～780nmの波長領域の平均光透過率が30%以上の部分を有するものである、項23乃至27のいずれかに記載の使用。

[0012] そして更に、本発明によれば、365～430nmの領域の光を遮断し、内部の視認が可能な包装体を使用することにより、トラニラスト及びその塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する医薬製剤に対して、光暴露に対する分解抑制や光暴露に対する安定化を図ることができる。故に、本発明は、更に、下記に掲げる態様の使用を提供する：

項29. 内部を視認でき、365～430nmの領域の光を遮断する包装体の、トラニラスト及びその塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する医薬製剤の光暴露による分解を抑制するための使用。

項30. 包装体の360～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項29に記載の使用。

項31. 更に、包装体の350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項30に記載の使用。

項32. 更に、包装体の350～450nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、項30に記載の使用。

項33. 包装体の365～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波

長領域の平均光透過率が20%以下である、項29乃至32のいずれかに記載の使用。

項34. 包装体が、少なくとも、455～780nmの波長領域の平均光透過率が30%以上の部分を有するものである、項29乃至33のいずれかに記載の使用。

図面の簡単な説明

- [0013] [図1]試験例1において使用した赤色フィルムの光透過性を示す図である。
[図2]試験例1において使用した黄色フィルムの光透過性を示す図である。
[図3]試験例1において使用した緑色フィルムの光透過性を示す図である。
[図4]試験例1において使用したポリエチレンテレフタレート製の容器(黄緑色)の光透過性を示す図である。
[図5]試験例1において使用した赤紫フィルムの光透過性を示す図である。
[図6]試験例1において使用したガラス製の透明容器の光透過性を示す図である。
[図7]試験例1において使用したポリプロピレン製の容器(透明)の光透過性を示す図である。
[図8]試験例1において使用したポリプロピレン製の容器(褐色)の光透過性を示す図である。
[図9]試験例1において使用した青色フィルムの光透過性を示す図である。
[図10]試験例1において使用した2枚積層した青色フィルムの光透過性を示す図である。
[図11]試験例1において使用した3枚積層した青色フィルムの光透過性を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

- [0014] 本明細書において、水性製剤とは、製剤中に水を少なくとも5重量%以上、好ましくは20重量%以上、更に好ましくは50重量%以上含有するものを意味する。

I. 医薬製品

本発明の医薬製品は、内部を視認でき、しかも365～430nmの領域の光を遮断する包装体に、トラニラスト及び／又はその塩を含有する医薬製剤が収容されてなる包装体入り医薬製剤である。

[0015] 即ち、本発明の医薬製品は、(i)包装体及び(ii)医薬製剤を含み、
(i)包装体が、内部を視認でき、しかも365～430nmの領域の光を遮断するものであり、
(ii)医薬製剤が、トラニラスト及び／又はその塩を含有しており、該包装体に収容されているものである、
ことを特徴とするものである。

[0016] (i)包装体

本発明の医薬製品において使用される包装体は、内部を視認でき、波長365～430nmの領域の光を遮断する包装体である。

[0017] 本発明において、「包装体」とは、医薬製剤を直接収容する包装体(以下、これを「一次包装体」という)のみならず、一次包装体に収容されている医薬製剤を更に収容して二重又はそれ以上に包装するための包装体(以下、これを「二次包装体」という)も含まれる。

[0018] 本発明の医薬製品が、二次包装体を有する医薬製品の形態の場合、該製品で使用される一次包装体と二次包装体の中のいずれか少なくとも一方の包装体が、上記領域の光線を遮断すればよい。流通時や保管時だけでなく、使用時においても、包装体中のトラニラスト又はその塩の分解を抑制するという観点から、少なくとも一次包装体が上記領域の光を遮断するものが望ましい。

[0019] 当該包装体の形態は、上記医薬製剤を収容できることを限度として特に制限されず、収容する医薬製剤の形態や用途、一次包装体又は二次包装体の別等に応じて適宜選択、設定できる。当該包装体の形態の一例として、一次包装体の場合であれば、サシエットタイプ(小袋タイプ)の包装袋、チューブ状容器、ボトル状容器、PTP包装、点眼用容器、点鼻用容器等が挙げられる。また、二次包装体の場合であれば、ピロー包装袋等が例示される。

[0020] 本発明において、「内部を視認できる包装体」とは、内部視認性、即ち包装体に収容された内容物を肉眼で観察可能な程度の透明性を備えている包装体のことである。具体的には、「内部を視認できる包装体」として、455～780nmの可視光領域での光透過率の平均(以下、「455～780nm領域の平均光透過率」という)が、30%以上

、好ましくは40%以上、更に好ましくは50%以上、特に好ましくは70%以上である包装体を例示できる。かかる455～780nm領域の平均光透過率を備えることによって、包装体内部の視認性を確保することができる点で有利である。なお、本発明において、光透過率の測定方法は、JIS K7105に規定の方法に準じる。また、455～780nm領域の平均光透過率は、455～780nmの間で、5nm毎に光透過率を測定し、得られた各光透過率からそれらの平均値を算出することによって求めることができる。

[0021] なお、本発明において、少なくとも包装体の一部分に上記の内部視認性(透明性)が確保されていれば、包装体内の製剤を包装体外部から視認可能である。従って、包装体の内部視認性(透明性)については必ずしも包装体の全面において確保されている必要はない。例えば、収容する医薬製剤が点眼剤や注射剤である場合、包装体の外部から不溶性の異物の有無を確認するという観点からは、包装体として使用される容器の側面の面積の少なくとも80%以上、好ましくは90%以上において、内部視認性(透明性)を有する部分が占めていればよい。ここでいう容器の側面とは、容器の側面部分、即ち、容器の全表面から容器のふたに被覆される部位と底に相当する部位を除いた部分を意味する。また、例えば、流通段階であれば、本発明に使用する包装体は、包装体表面に成分や商品名を表示するためのラベルが施されることより包装体の内部視認性(透明性)が損なわれていることを妨げるものではないが、該包装体において、内部視認性(透明性)が確保された部分が、使用者にとって包装体内部の製剤の量を確認できる程度に確保されていることが望ましい。

[0022] 本発明において、波長365～430nmの領域の光を遮断するとは、波長365～430nmの領域の光の透過率の平均(以下、「365～430nm領域の平均光透過率」と表記する)が20%以下であることを意味する。ここで、455～780nmの領域の光の平均光透過率の場合と同様、365～430nmの波長領域の光透過率は、JIS K7105に規定の方法に準じて測定でき、また、365～430nm領域の平均光透過率は、365～430nmの間で、5nm毎に光透過率を測定し、得られた各光透過率からそれらの平均値を算出することによって求められる。

[0023] トラニラスト及びその塩の光による分解をより効果的に抑制するという観点からは、365～430nm領域の平均光透過率が、好ましくは15%以下、より好ましくは10%以

下、更に好ましくは5%以下、特に好ましくは3%以下の容器が望ましい。

[0024] トラニラスト及び／又はその塩を含有する医薬製剤に一層優れた光安定性を備えさせるためには、更に350～450nmの領域の光の透過率の平均(以下、「350～450nm領域の平均光透過率」と表記する)が、20%以下、好ましくは15%以下、より好ましくは10%以下、更に好ましくは5%以下、特に好ましくは3%以下である包装体が、より好適に使用される。ここで、350～450nm領域の平均光透過率の測定方法については、365～430nm領域の平均光透過率の測定方法と同様である。

[0025] また、本発明において使用される包装体の好ましい一態様として、例えば、更に、波長350～450nmの光の透過率の平均(以下、「350～450nm領域の平均光透過率」と表記する)が、20%以下、好ましくは15%以下、より好ましくは10%以下、更に好ましくは5%以下、特に好ましくは3%以下である包装体が例示される。なお、350～450nm領域の平均光透過率の測定方法についても、365～430nm領域の平均光透過率の測定方法と同様である。

[0026] 本発明において使用される包装体の好適な一態様として、365～430nm領域の平均光透過率、350～450nm領域の平均光透過率及び350～450nm領域の平均光透過率の全てが、20%以下、好ましくは15%以下、より好ましくは10%以下、更に好ましくは5%以下であるものが例示される。

[0027] このように、包装体において当該波長領域の光を遮断して容器内に透過することを防止することによって、包装体内のトラニラスト又はその塩に安定性を付与することが可能となる。

[0028] 包装体において365～430nmの領域の光を遮断する方法については、455～780nm領域の上記平均光透過率が確保されることを限度として特に制限されない。該方法として、365～430nmの領域の光を遮断する物質を包装体に含有させる方法が例示される。

[0029] 365～430nmの領域の光を遮断する物質については、特に制限されないが、例えば、ハンザ系顔料、ベンズイミダズリン系顔料、ピラズロン系顔料等のモノアゾ系顔料；ジアリライド系顔料、ピラズロン系顔料等のジスアゾ系顔料；エロー系顔料等の縮合アゾ顔料；並びにフタロシアニン系顔料、ペリノン系顔料、イソインドリノン系顔料、ア

ントラキノン系顔料等の縮合多環系顔料等を挙げることができる。これらの365～430nmの光線を遮断する物質は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせ使用してもよい。

[0030] 本発明において、365～430nmの領域の光を遮断する物質として使用される化合物の内、好適な化合物の具体例として、以下の(1)～(28)の化合物が例示される。なお、特に示さない限り、本明細書において、(1)～(26)の化合物の表示は、CAS命名法に従うものである。

(1) ベンゼンスルホン酸,4-[[3-[(ジメチルフェニル)アゾ]-2,4-ジヒドロキシフェニル]アゾ]-、英語表記: Benzenesulfonic acid,4-[[3-[(dimethylphenyl)azo]-2,4-dihydroxyphenyl] azo]-;

(2) キノリンジスルホン酸,2-(1,3-ジオキソインダン-2-イル)-、英語表記: quinolinedisulfonic acid,2-(1,3-dioxoindan-2-yl)-、IUPAC名: 2-(1,3-dioxoindan-2-yl)quinolinedisulfonic acid;

(3) キノリン,2-(1,3-ジオキソインダン-2-イル)-、英語表記: quinoline,2-(1,3-dioxoindan-2-yl)-、IUPAC名: 2-(1,3-dioxoindan-2-yl)-quinoline、一般名 (color index name): Solvent Yellow 33;

(4) ブタンアミド,2,2'-[(3,3'-ジクロロ[1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイル)ビス(アゾ)]ビス[3-オキソ-N-フェニル]-、英語表記: Butanamide,2,2'-[(3,3'-dichloro[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(azo)]bis[3-oxo-N-phenyl]-、一般名 (color index name): Pigment Yellow 12;

(5) ブタンアミド,2-[(4-メチル-2-ニトロフェニル)アゾ]-3-オキソ-N-フェニル-、英語表記: Butanamide,2-[(4-methyl-2-nitrophenyl)azo]-3-oxo-N-phenyl-、一般名 (color index name): Pigment Yellow 1;

(6) ベンゼンスルホン酸,5-クロロ-2-[4,5-ジヒドロ-3-メチル-4-[[4-[[4-メチルフェニル]スルホニル]オキシ]フェニル]アゾ]-5-オキソ-1H-ピラゾール-1-イル]-、英語表記: Benzenesulfonic acid,5-chloro-2-[4,5-dihydro-3-methyl-4-[[4-[[4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]phenyl]azo]-5-oxo-1H-pyrazol-1-yl]-;

(7) 2-ナフタレンスルホン酸,8-ヒドロキシ-5,7-ジニトロ-, 英語表記:

2-Naphthalenesulfonic acid,8-hydroxy-5,7-dinitro-;

(8) 2-ナフタレンアミン,1-(フェニルアゾ)-, 英語表記:

2-Naphthalenamine,1-(phenylazo)-, 一般名 (color index name): Solvent Yellow 5;

(9) 2-ナフタレンアミン,1-[(2-メチルフェニル)アゾ]-, 英語表記:

2-Naphthalenamine,1-[(2-methylphenyl)azo]-, 一般名 (color index name): Solvent Yellow 6;

(10) ベンゼンスルホン酸,3-[[4-(フェニルアミノ)フェニル]アゾ]-, 英語表記:

Benzenesulfonic acid,3-[[4-(phenylamino)phenyl]azo]-, 一般名 (color index name): Acid Yellow 36;

(11) ベンゼンスルホン酸,4-[4,5-ジヒドロ-3-メチル-5-オキソ-4-(フェニルアゾ)-1H-ピラゾール-1-イル]-, 英語表記: Benzenesulfonic

acid,4-[4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4-(phenylazo)-1H-pyrazol-1-yl]-, 一般名 (color index name): Acid Yellow 11;

(12) 3H-ピラゾール-3-オン,4,4'-[(3,3'-ジクロロ[1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイル)ビス(アゾ)]ビス[2,4-ジヒドロ-5-メチル-2-フェニル]-, 英語表記:

3H-Pyrazol-3-one,4,4'-[(3,3'-dichloro[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(azo)]bis[2,4-dihydro-5-methyl-2-phenyl]-, 一般名 (color index name): Pigment Orange 13;

(13) ブタンアミド,2-[(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)アゾ]-N-(2-メチルフェニル)-3-オキソ-, 英語表記: Butanamide,2-[(4-methoxy-2-nitrophenyl)azo]

-N-(2-methylphenyl)-3-oxo-, 一般名 (color index name): Pigment Orange 1;

(14) ベンズアミド,3,3'-[(2,5-ジメチル-1,4-フェニレン)ビス[イミノ(1-アセチル-2-オキソ-2,1-エタンジイル)アゾ]]ビス[4-クロロ-N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-, 英語表記: Benzamide,

3,3'-[(2,5-dimethyl-1,4-phenylene)bis[imino(1-acetyl-2-oxo-2,1-ethanediyl)azo]]bis[4-chloro-N-(5-chloro-2-methylphenyl)-, 一般名 (color index name): Pigment Yellow 95;

(15) ベンズアミド,3,3'-[(2,5-ジメチル-1,4-フェニレン)ビス[イミノ(1-アセチル-2-オキ

ソ-2,1-エタンジイル)アゾ]]ビス[4-クロロ-N-(2,5-ジクロロフェニル)-、英語表記:

Benzamide,3,3'-[(2,5-dimethyl-1,4-phenylene)bis[imino(1-acetyl-2-oxo-2,1-ethane diyl)azo]]bis[4-chloro-N-(2,5-dichlorophenyl)-、一般名 (color index name): Pigment Yellow 166;

(16) ベンズアミド,3,3'-[(2-クロロ-5-メチル-1,4-フェニレン)ビス[イミノ(1-アセチル-2-オキソ-2,1-エタンジイル)アゾ]]ビス[4-クロロ-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-、英語表記:

Benzamide,3,3'-[(2-chloro-5-methyl-1,4-phenylene)bis[imino(1-acetyl-2-oxo-2,1-ethanediy)azo]]bis[4-chloro-N-(3-chloro-2-methylphenyl)-、一般名 (color index name): Pigment Yellow 93;

(17) ベンゼンスルホン酸,4,5-ジクロロ-2-[[4,5-ジヒドロ-3-メチル-5-オキソ-1-(3-スルホフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ]-、英語表記: Benzenesulfonic acid,4,5-dichloro-2-[[4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1-(3-sulfophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]azo]-;

(18) 1H-イソインドール-1-オン,3,3'-(1,4-フェニレンジイミノ)ビス[4,5,6,7-テトラクロロ-、英語表記: 1H-Isoindol-1-one,

3,3'-(1,4-phenylenediimino)bis[4,5,6,7-tetrachloro-、一般名 (color index name): Pigment Yellow 110;

(19) 1H-イソインドール-1-オン,3,3'-[(2-メチル-1,3-フェニレン)ジイミノ]ビス[4,5,6,7-テトラクロロ-、英語表記: 1H-Isoindol-1-one,

3,3'-[(2-methyl-1,3-phenylene)diimino]bis[4,5,6,7-tetrachloro-、一般名 (color index name): Pigment Yellow 109;

(20) 1H-イソインドール-1-オン,4,5,6,7-テトラクロロ-3-[[3-メチル-4-[[4-[(4,5,6,7-テトラクロロ-1-オキソ-1H-イソインドール-3-イル)アミノ]フェニル]アゾ]フェニル]アミノ]-、英語表記: 1H-Isoindol-1-one,

4,5,6,7-tetrachloro-3-[[3-methyl-4-[[4-[(4,5,6,7-tetrachloro-1-oxo-1H-isindol-3-yl)amino]phenyl]azo]phenyl]amino]-、一般名 (color index name): Pigment Orange 61;

(21) ベンズアミド, 3,3'-[(2-クロロ-5-メチル-1,4-フェニレン)ビス[イミノ(1-アセチル-2-オキソ-2,1-エタンジイル)アゾ]]ビス[4-クロロ-N-[2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-、英語表記: Benzamide,

3,3'-[(2-chloro-5-methyl-1,4-phenylene)bis[imino(1-acetyl-2-oxo-2,1-ethanediyl)azo]]bis[4-chloro-N-[2-(4-chlorophenoxy)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-、一般名 (color index name): Pigment Yellow 128;

(22) 1,4-ベンゼンジカルボン酸, 2,2'-[1,4-フェニレンビス[イミノ(1-アセチル-2-オキソ-2,1-エタンジイル)アゾ]]ビス-, テトラメチルエステル、英語表記:

1,4-Benzenedicarboxylic

acid, 2,2'-[1,4-phenylenebis[imino(1-acetyl-2-oxo-2,1-ethanediyl)azo]]bis-, tetramethyl ester、一般名 (color index name): Pigment Yellow 155;

(23) 1H-イソインドール-1-オン, 3,3'-[(2,5-ジクロロ-1,4-フェニレン)ジイミノ]ビス-, 英語表記: 1H-Isoindol-1-one, 3,3'-[(2,5-dichloro-1,4-phenylene)diimino]bis-, 一般名 (color index name): Pigment Yellow 173;

(24) 9,10-アントラセンジオン, 1,1'-[(6-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4-ジイル)ジイミノ]ビス-, 英語表記:

9,10-Anthracenedione, 1,1'-[(6-phenyl-1,3,5-triazine-2,4-diyl)diimino]bis-, 一般名 (color index name): Pigment Yellow 147;

(25) ブタンアミド, 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシ-2,1-フェニレンアゾ)]ビス

[N-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-オキソ-, 英語表記:

Butanamide, 2,2'-[1,2-ethanediylbis(oxy-2,1-phenyleneazo)]

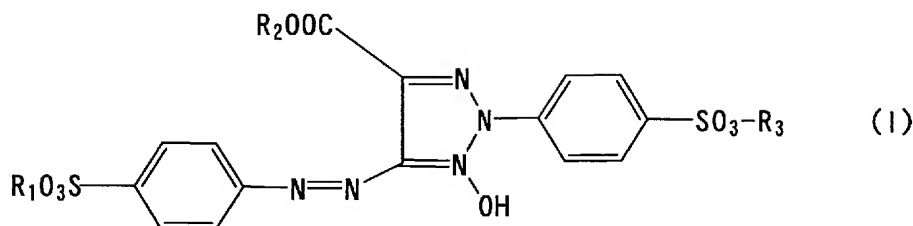
bis[N-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-5-yl)-3-oxo-, 一般名 (color index name): Pigment Yellow 180;

(26) ベンズアミド, N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-4-[[1-[[[(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)アミノ]カルボニル]-2-オキソプロピル]アゾ]-、英語表記: Benzamide, N-[4-(aminocarbonyl)phenyl]

-4-[[1-[[[(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-5-yl)amino]carbonyl]-2-oxopropyl]azo]-、一般名 (color index name): Pigment Yellow 181;

(27)一般式(I)で表される化合物；

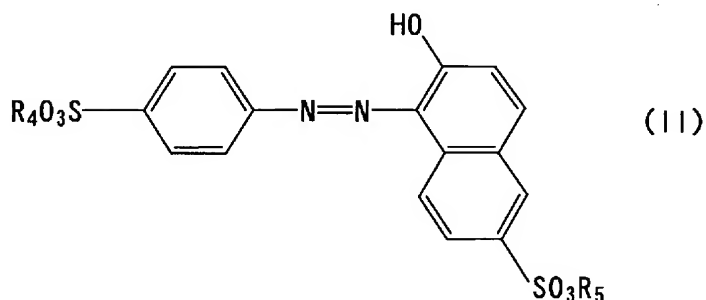
[0031] [化1]



[0032] 一般式(I)中、R1、R2及びR3は、同一又は異なって、水素原子又はアルカリ金属原子である。当該アルカリ金属原子としては、例えば、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子、ルビジウム原子等が挙げられる。一般式(I)で表される化合物として、好ましくは、R1、R2及びR3が、同一又は異なって、水素原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子であるが例示される。更に好ましくは、R1、R2及びR3がナトリウム原子である一般式(I)で表される化合物である。

及び(28) 一般式(II)で表される化合物

[0033] [化2]



[0034] 一般式(II)中、R4及びR5は、同一又は異なって、水素原子又はアルカリ金属原子である。当該アルカリ金属原子としては、例えば、リチウム原子、ナトリウム原子、カリウム原子、ルビジウム原子等が挙げられる。一般式(II)で表される化合物として、好ましくは、R4及びR5は、同一又は異なって、水素原子、ナトリウム原子、又はカリウム原子である化合物が例示される。更に好ましくは、R4及びR5がナトリウム原子である化合物である。

[0035] また、上記(1)～(26)の化合物は、塩の形態であってもよい。このような塩の形態のものとして、具体的には、以下のものが例示される：

- (1-a) ベンゼンスルホン酸,4-[[3-[(ジメチルフェニル)アゾ]-2,4-ジヒドロキシフェニル]アゾ]-,一ナトリウム塩、一般名 (color index name) : Acid Orange 24;
- (2-a) キノリンジスルホン酸,2-(1,3-ジオキソインダン-2-イル)-,ナトリウム塩、一般名 (color index name) : Acid Yellow 3;
- (6-a) ベンゼンスルホン酸,5-クロロ-2-[4,5-ジヒドロ-3-メチル-4-[[4-[[4-メチルフェニル]スルホニル]オキシ]フェニル]アゾ]-5-オキソ-1H-ピラゾール-1-イル]-,ナトリウム塩、一般名 (color index name) : Acid Yellow 40;
- (7-a) 2-ナフタレンスルホン酸,8-ヒドロキシ-5,7-ジニトロ-,二ナトリウム塩;ベンゼンスルホン酸,4-[4,5-ジヒドロ-3-メチル-5-オキソ-4-(フェニルアゾ)-1H-ピラゾール-1-イル]-,ナトリウム塩、一般名 (color index name) : Acid Yellow 1;及び
- (17-a) ベンゼンスルホン酸,4,5-ジクロロ-2-[[4,5-ジヒドロ-3-メチル-5-オキソ-1-(3-スルホフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]アゾ]-,カルシウム塩(1:1)、一般名 (color index name) : Pigment Yellow 183。

- [0036] また、上記(1)～(28)の化合物及びそれらの塩は、金属レーキの形態のものであってもよい。当該金属レーキに使用される金属の一例としては、バリウム、ジルコニア、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等が例示される。
- [0037] 365～430nmの領域の光を遮断する物質として、上記(1)～(28)の化合物及びそれらの塩の内、1種のものを選択して単独で使用してもよく、またこれらの中から2種以上のものを任意に選択して組み合わせて使用してもよい。
- [0038] 上記(1)～(28)の化合物は公知であり、公知の方法で合成して調製することもでき、また市販品として入手することもできる。
- [0039] 包装体に365～430nmの領域の光を遮断する物質を含有させる方法としては、具体的には、包装体の材料中に365～430nmの領域の光を遮断する物質を適量練り込んで、包装体を成形する方法;包装体に365～430nmの領域の光を遮断する物質を適量塗布する方法;365～430nmの領域の光を遮断する物質を適量練り込んだフィルムを包装体に装着する方法等が挙げられる。また、上記フィルムを容器に装着する方法の好適な一実施態様として、365～430nmの領域の光を遮断する物質を適量練り込んだ熱収縮性フィルム(シュリンクフィルム)を包装体に被せ

、これを加熱することにより該フィルムを包装体に密着被覆させる方法が例示される。

[0040] 包装体の材料中に365～430nmの領域の光を遮断する物質を練り込むことによって、本発明で使用される包装体を成形する場合、包装体材料中における該物質の配合割合は、該物質の種類、包装体材料の種類、包装体の形態等に応じて適宜設定される。例えば、包装体が厚み0.1～1mm程度の容器の場合であれば、包装体材料の総量に対して該物質が0.001～15重量%、好ましくは0.001～10重量%、更に好ましくは0.01～5重量%となる割合を挙げることができる。

[0041] また、365～430nmの領域の光を遮断する物質を練り込んだフィルムを包装体に装着する場合、該フィルムにおける該物質の配合割合については、該物質の種類、フィルムの種類や厚み、包装体の形態等によって異なるが、例えば、該フィルム中に、該物質が、総量で0.0001～15重量%、好ましくは0.001～10重量%、更に好ましくは0.01～5重量%となる割合が例示される。

[0042] また、例えば、上記(1)～(28)の化合物を使用する場合であれば、包装体の内部視認性(透明性)が確保された部分において、その表面積1cm²に相当する断片部に、該化合物が総量で通常0.001～20mg、好ましくは0.01～5mg、更に好ましくは0.1～1mgとなる割合で含有されていることが望ましい。

[0043] 本発明で使用される包装体は、その素材については制限されずガラス製、プラスチック製、セルロース製、パルプ製、ゴム製等のいずれであってもよい。水性製剤を収容する場合、スクイズ性及び耐久性の観点からは、包装体としてプラスチック製容器が好ましい。

[0044] 本発明で使用されるプラスチック製包装体の樹脂としては、熱可塑性樹脂が好ましく、該熱可塑性樹脂として、例えば、オレフィン系樹脂;ポリエステル系樹脂;ポリフェニレンエーテル系樹脂;ポリカーボネート系樹脂;ポリスルホン系樹脂;ポリアミド系樹脂;硬質塩化ビニル樹脂;スチレン系樹脂等が例示できる。なお、包装体がプラスチック容器である場合、使用される樹脂としては、スクイズ性が良好で、繰り返しの押圧に対して耐久性を有する樹脂であることが好ましい。

[0045] また、本発明に使用される包装体には、紫外線吸収剤や赤外線吸収剤等を樹脂に含有させたり、これらの成分を含むコーティング剤を樹脂表面に塗布したりすることに

より、本発明の効果と協働させて、更にトラニラスト又はその塩の光安定性を向上させてもよい。

[0046] (ii)医薬製剤

本発明の医薬製品において、医薬製剤は、前記包装体内に収容されるものである。

[0047] 該医薬製剤に含まれるトラニラストとは、N-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸のことである。

[0048] 前記包装体に収容される医薬製剤には、上記トラニラストに代えて、又は組み合わせて、トラニラストの塩を使用することができる。トラニラストの塩としては、薬学的に許容されることを限度として、特に制限されないが、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩との塩；モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン等の有機アミンとの塩；アミノ酸との塩等を挙げることができる。これらのトラニラストの塩は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

[0049] 本発明において、前記包装体に収容される医薬製剤は、トラニラスト及び／又はその塩を含有するものであれば、特に制限されず、トラニラスト及び／又はその塩のみからなるものであってもよく、またトラニラスト及び／又はその塩の他に、薬学的に許容される基材や担体、他の薬理成分、他の添加剤等を含有するものであってもよい。

[0050] 本発明において、前記包装体に収容される医薬製剤中のトラニラスト及び／又はその塩の配合割合は、製剤の用途や剤形等に応じて適宜設定される。例えば、経口投与される製剤では、一日投与量が、トラニラスト及びその塩の総量として50～500mgとなるように配合割合が適宜設定される。また、局所投与される医薬製剤では、一日投与量が、トラニラスト及びその塩の総量として0.01～50mgとなるように配合割合が適宜設定される。具体例として、水性製剤として用いる場合には、該製剤の総重量に対してトラニラスト及び／又はその塩の総量が0.01～20重量%、好ましくは0.01～10重量%、さらに好ましくは0.1～5重量%となる割合を挙げることができる。

[0051] また、前記包装体に収容される医薬製剤には、(A)トラニラスト及び／又はその塩と共に、(B)(B-1)ベルベリン、その誘導体、又はそれらの塩(以下、これらを「化合物(B-1)」と表記する)；(B-2)ビタミンB2類、それらの誘導体、又はそれらの塩(以下、こ

れら「化合物(B-2)」と表記する) ; (B-3)ヘスペリジン、その誘導体、又はそれらの塩(以下、これらを「化合物(B-3)」と表記する) ; (B-4)オキシキノリン、その誘導体、又はそれらの塩(以下、これらを「化合物(B-4)」と表記する) ; 並びに(B-5)ビタミンB12類、それらの誘導体、又はそれらの塩(以下、これらを「化合物(B-5)」と表記する)(以下、これらの化合物を「化合物(B)」と表記する)を含有していてもよい。これらの化合物(B)は、1種単独で含まれていても、また2種以上任意に組み合わせて含まれていてもよい。これらの化合物(B)を含有することにより、本発明の医薬製品において、トラニラスト及び／又はその塩の光に対する安定性を一層良好にすることが可能となる。

- [0052] 化合物(B-1)の具体例としては、ベルベリン、タンニン酸ベルベリン、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン等が例示される。
- [0053] 化合物(B-2)の具体例としては、フラビンアデニンジヌクレオチド、フラビンモノヌクレオチド、リボフラビン、リン酸リボフラビン、酢酸リボフラビン、酪酸リボフラビン、これらのナトリウム塩等が例示される。
- [0054] 化合物(B-3)の具体例としては、ヘスペリジン、メチルヘスペリジン等が例示される。
- [0055] 化合物(B-4)の具体例としては、オキシキノリン、硫酸オキシキノリン、リン酸オキシキノリン等が例示される。
- [0056] 化合物(B-5)の具体例としては、シアノコバラミン、メコバラミン、コバмамド、ヒドロキシコバラミン、これらの塩酸塩や酢酸塩等が例示される。
- [0057] また、本発明に使用される医薬製剤は、薬学的に許容されることを限度として、前記(i)包装体の項に列挙した(1)～(28)の化合物の中の少なくとも1種の化合物を含んでいてもよい。これによって、製剤処方の方から、光に対するトラニラスト又はその塩の安定化を図ることが可能になる。
- [0058] 更に、本発明に使用される医薬製剤には、必要に応じて、溶解補助剤を配合してもよい。特に、医薬製剤を水性製剤として調製する場合には、溶解補助剤の配合が望ましい。かかる溶解補助剤としては、トロメタモール、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機アミン；ポリビニルピロリドン；ポリソルベート等の界面活性剤；プロピレングリコール等の多価アルコール；カフェイン等のキサンチン誘導体等が挙げられる。特に、ポリビニルピロリドン、カフェイン、トロメタモール、モノ

エタノールアミン、ジエタノールアミン、及びトリエタノールアミンは、上記化合物(B)によるトラニラストの光安定性改善効果を高める作用があるため、医薬製剤に上記化合物(B)が含まれる場合には好適に使用される。これらの溶解補助剤は、1種単独で使用しても、また2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

- [0059] 溶解補助剤を配合する場合、医薬製剤中の該溶解補助剤の配合割合としては、水性製剤の場合であれば、通常0.001～10重量%、好ましくは0.05～10重量%、更に好ましくは0.1～5重量%となる割合が例示される。
- [0060] また、本発明で使用される医薬製剤に特定の非イオン性界面活性剤を配合することにより、トラニラスト及びその塩の光に対する安定性を一層効果的に改善できる。好適な非イオン性界面活性剤としては、POE-POPブロックコポリマー、POEソルビタン脂肪酸エステル、POEヒマシ油又はPOE硬化ヒマシ油が例示される。中でも、POE(60)硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、及びポロキサマー407が特に好ましい。ここで、括弧内の数字は付加モル数(平均付加モル数)を示し、「POE」はポリオキシエチレンの略であり、「POP」はポリオキシプロピレンの略である。これらの非イオン性界面活性剤は、単独で又は二種以上組み合わせて使用できる。
- [0061] 医薬製剤中の非イオン性界面活性剤の含有割合は、該製剤が水性製剤の場合であれば、通常、該製剤の総重量に対して0.001～1重量%、好ましくは0.01～1重量%、さらに好ましくは0.05～1重量%程度が例示される。
- [0062] また、本発明で使用される医薬製剤に更にキレート剤を組み合わせて配合すると、一層優れた光安定性をトラニラスト及びその塩に付与することができる。当該キレート剤の好適なものとして、例えば、エチレンジアミン四酢酸、クエン酸及びこれらの塩が挙げられる。特に好ましいキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸又はその塩、具体的には、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム・二水和物(エデト酸ナトリウム)等が挙げられる。これらのキレート剤は、1種単独で使用してもよく、また2種以上を組み合わせて使用してもよい。
- [0063] キレート剤の配合比としては、例えば、トラニラスト及びその塩の総量1重量部に対して0.0001～10重量部、好ましくは0.001～10重量部、更に好ましくは0.001～1重量部、特に好ましくは0.01～1重量部程度が例示される。

- [0064] また、本発明で使用される医薬製剤が水性製剤である場合、上記キレート剤の代わりに又は組み合わせて特定の緩衝剤を該製剤に配合することによって、トラニラスト及びその塩に、より優れた光安定を備えさせることができる。かかる緩衝剤としては、ホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、及び炭酸緩衝剤等が挙げられる。これらの中で好ましくは、ホウ酸緩衝剤及びリン酸緩衝剤である。緩衝剤を配合する場合、医薬製剤に含まれる緩衝剤の割合としては、緩衝剤の総量の濃度として、通常0.0001～10重量%、好ましくは0.001～5重量%、より好ましくは0.01～5重量%、特に好ましくは0.1～3重量%程度を挙げることができる。
- [0065] 本発明で使用される医薬製剤が水性製剤である場合のpHは、通常pH4～9の範囲に設定される。トラニラスト及び／又はその塩の光安定を良好に保持するとの観点から、好ましくはpH6～8.5、より好ましくはpH7～8.5、特に好ましくはpH7～8である。水性製剤の場合、その浸透圧は、生理食塩液に対する浸透圧比として通常、0.3～4.1の範囲、好ましくは0.3～2.1、特に好ましくは0.5～1.4程度であることが望ましい。
- [0066] 本発明で使用される医薬製剤は、水性担体、親水性担体、油性担体や、液状担体、粉粒状担体等の種々の担体を組み合わせて配合することにより、目的に応じた種々の剤型に調製される。医薬製剤の剤型としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、ドライシロップ等の固形剤；硬軟膏剤、軟軟膏剤、クリーム剤等の半固形剤；点眼剤、点鼻剤、ローション剤、エキス剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、注射剤（用時調製型の注射剤を含む）、エアゾール剤、軟カプセル剤、ドリンク剤等の液剤等が例示される。特に、本発明では、水溶液中での光の暴露によって引き起こされるトラニラスト及び／又はその塩の不安定化を効果的に抑制できるという本発明の効果に鑑みれば、本発明で使用される医薬製剤の好ましい形態として、水性製剤を挙げることができる。このような水性製剤としては、液剤や、水を含む半固形剤が挙げられる。
- [0067] 本発明で使用される医薬製剤は、注射薬、坐薬、内服薬、吸入用製剤等であってもよく、また、患者に適用した際に光に曝露されやすい局所に適用される医薬製剤であってもよい。また、皮膚適用のみならず刺激を感じやすい粘膜（角膜及び結膜等の眼粘膜、歯茎、舌、口唇、口腔粘膜、鼻腔粘膜、咽頭部粘膜等）へ適用される医薬

製剤であってもよい。例えば、本発明で使用する医薬製剤の具体例として、外皮用軟膏、外皮用クリーム、外皮用液剤等の皮膚外用剤；点眼薬；洗眼薬；眼軟膏薬；コンタクトレンズ装着液；コンタクトレンズ用の洗浄液、保存液、消毒液、マルチパーパスソリューション等のコンタクトレンズ用剤；点鼻薬；鼻洗浄液；口腔咽頭薬；含嗽薬；点耳薬等が挙げられる。これらの中で、好ましくは点眼薬、洗眼薬、注射剤、皮膚外用剤、点鼻剤及びコンタクトレンズ用剤を挙げることができる。

[0068] 特に、本発明によれば、外部から包装体内の医薬製剤を肉眼で観察して異物の有無の検査が可能であるので、医薬製剤が点眼剤、洗眼剤及び注射剤である場合、これらの医薬製剤の品質管理が簡便に行えるという利点を得られる。また、本発明によれば、包装体内に医薬製剤が複数回の投与量充填されている場合、使用毎に使用者が包装体内の医薬製剤の残存量を包装体の外部から目視で確認できるという利点も得られる。包装体内に複数回の投与量が充填される医薬製剤としては、点眼剤、洗眼剤、皮膚外用剤、点鼻剤及びコンタクトレンズ用剤を例示できる。

[0069] 本発明で使用される医薬製剤は、本発明の効果を損なわない限り、上記した成分のほかに、薬理活性成分や生理活性成分を組み合わせる含有してもよい。

[0070] 本発明の医薬製品において、包装体内に収容される医薬製剤の量としては、1回当たりの医薬製剤の投与量、1包装体当たりの医薬製剤の投与回数等に応じて、適宜設定することができる。

[0071] II. 光分解抑制方法

前述するように、内部を視認でき、波長365～430nmの領域の光を遮断する包装体には、トラニラスト及びその塩の光による分解を抑制することができる。故に、本発明は、更に、別の観点から、(i)トラニラスト及び／又はその塩を含有する医薬製剤を、(ii)内部を視認でき、365～430nmの領域の光を遮断する包装体に、収容することを特徴とする、トラニラスト及びその塩の光分解抑制方法を提供する。

[0072] かかる方法において、使用するトラニラスト及びその塩の種類や医薬製剤中の含有割合、医薬製剤に配合される他の成分、医薬製剤の形態、365～430nmの領域の光を遮断する透明包装体等については、前記包装体入り医薬製剤の場合と同様である。

実施例

[0073] 以下、実施例を挙げて本発明をより詳細に説明する。ただし、本発明はこれらの実施例によって限定されることはない。

試験例1 トラニラストの分解抑制確認試験

表1の処方例1に示すトラニラスト含有製剤を調製し、これを0.2 μ mメンブランフィルターにてろ過した。次いで、各トラニラスト含有製剤10mlを表2に示す各種容器(容量10ml)に充填し、密閉した。斯くして得られた各種容器入りトラニラスト含有製剤に、光安定性試験装置(「Light-Tron LT-120 D3CJ型」、ナガノ科学株式会社製)を用いて、D65蛍光ランプを光源として、室温25℃の下、0.5万luxの光を60時間連続照射することにより、各点眼剤に積算照射量30万lux・hrの光を曝光した。その後、各トラニラスト含有製剤中のトラニラスト濃度を高速液体クロマトグラフィーで分析し、トラニラストの残存濃度を定量した。測定したトラニラストの残存濃度から、光照射前に対するトラニラストの残存割合(%)を算出した。また、本試験に使用した容器及び容器に装着させた各種フィルムの光透過性を評価するために、各容器及び各種フィルムを平面状に切り取り、これを検体として、眼鏡レンズ分光透過率計TM-1(株式会社トプコン製)により280~800nmの範囲の光透過率を測定し(図1~11参照)、365~430nm領域、350~430nm領域、及び350~450nm領域の平均光透過率を求めた。

[0074] 試験に使用した容器は、ガラス製の容器、ポリプロピレン(PP)製の容器、及びポリエチレンテレート(PET)製の容器である。これらの容器に、遮光手段として、各種フィルムを装着したもの、及び褐色又は黄緑色の顔料を練り込んで着色したものを試験に用いた(表2参照)。なお、シュリンクフィルム(熱収縮フィルム)の装着は常法に従って容器の側面全体に実施し、その他のフィルムの装着は、容器の側面全体にフィルムを巻き付け、テープで固定することによって行った。なお、試験に使用したフィルムの入手元は、次の通りである:赤色フィルム(株式会社トーヨー、赤色セロファン)、黄色フィルム((株式会社トーヨー、黄色セロファン)、緑色フィルム(株式会社トーヨー、緑色セロファン)、青色フィルム(株式会社トーヨー、青色セロファン)、及び赤紫色フィルム(赤紫色セロファン)。

[0075] 試験に使用した容器の内部視認性について、下記評価基準に基づいて評価した。

<評価基準>

- ◎ 内部の製剤の量や異物を明瞭に視認できる
- 内部の製剤の量や異物を視認できる
- △ 内部の製剤の量については視認できるが、異物については視認できない
- × 内部の製剤の量を視認できない

[0076] [表1]

配合成分 (g/100mL)	処方例 1
トラニラスト	0.5
ポリビニルピロリドン	3.0
ホウ酸	1.3
ホウ砂	0.7
ポリソルベート80	0.1
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
塩化ベンザルコニウム	0.005
精製水	適量
全量	100ml
pH	7.5
浸透圧比	1

浸透圧比とは、日本薬局方の生理食塩液の浸透圧を1とした場合の浸透圧の比率を示す。

[0077] 試験に使用した容器の内、455～780nm領域の平均光透過率が30%以上のものは、内部に収容した製剤を外部から視認することができ、容器に必要とされる透明性を十分に備えていた。また、試験に使用した容器の内、赤色、黄色及び緑色フィルムを装着した容器、及び黄緑色のPET製の容器では、455～780nm領域の平均光透過率が30%以上で、しかも365～430nmの光を効果的に遮断できることが確認された(図1～4及び表2参照)。

[0078] 光照射後のトラニラストの残存率の結果を表2に併せて示す。表2から明らかなよう

に、365～430nmの光が遮断されている容器に収容したトラニラスト含有製剤では、光照射後のトラニラストの残存率が顕著に高い値を示した。また、365～430nm領域の平均光透過率が低く、しかも350～450nm領域や350～430nm領域の平均光透過率が低い容器を使用することにより、トラニラストが容器内で安定に保持されることが確認された。一方、365～430nmの光の透過率が高い容器に収容したトラニラスト含有製剤では、光照射によるトラニラストの分解を抑制することはできないことが確認された。

[0079] 以上の結果から、トラニラストの光暴露による分解には、365～430nmの光線が関与していることが明らかとなり、かかる波長領域の光を遮断することによって、トラニラストの光暴露による分解を抑制できることが確認された。また、トラニラスト含有製剤を収容する容器の455～780nmの平均光透過率が30%以上であれば、内部の良好な視認性を確保できることも確認された。

[0080] [表2]

		容器						視認性	安定性
		材質 (着色)	装着フ ィルム	365 ～ 430nm領 域の平 均光透 過率(%)	350 ～ 430nm領 域の平 均光透 過率(%)	350 ～ 450nm領 域の平 均光透 過率(%)	455 ～ 780nm領 域の平 均光透 過率(%)	内部視 認性評 価	30万lx光 照射後の トラニラ スト残存 率(%)
実施例	1	ガラス	赤色フ ィルム	1	1	1	48	○	96.2
	2	ガラス	黄色フ ィルム	1	1	1	78	◎	93.4
	3	PP	黄色フ ィルム	1	1	1	78	◎	94.1
	4	PP	黄色シ ュリン クフィ ルム	3	2	3	75	◎	93.5
	5	ガラス	緑色フ ィルム	0	1	1	42	○	95.2
	6	PET (黄緑 色)	—	1	1	4	79	◎	96.1
比較例	1	ガラス	—	90	90	90	92	◎	9.8
	2	PP	—	89	90	89	91	◎	8.2
	3	ガラス	赤紫フ ィルム	69	68	67	66	◎	23.8
	4	ガラス	青色フ ィルム	48	44	45	30	○	42.8
	5	ガラス	青色フ ィルム (2枚)	Not determined	18	18	19	△	77.9
	6	ガラス	青色フ ィルム (3枚)	10	9	9	16	△	93
	7	PP (褐色)	—	36	36	35	56	○	33.3

表中、装着フィルムの欄の「—」は、装着フィルム無しを示し、
装着フィルムの欄の「青色フィルム（2枚）」は2枚の青色フィルムを容器に装
着したものを示し、
装着フィルムの欄の「青色フィルム（3枚）」は3枚の青色フィルムを容器に装
着したものを示す。

[0081] 試験例2

前記表1の処方例1に示すトラニラスト含有製剤を調製し、これを0.2 μ mメンブ
ラフィルターにてろ過した。

[0082] また、別途、試験試料として、一般式(I)で表される化合物(R1、R2、R3は、全てナト

リウム原子)0.01重量%含有水溶液(試験試料A);一般式(I)で表される化合物(R1、R2、R3は、全てナトリウム原子)0.1重量%含有水溶液(試験試料B);一般式(II)で表される化合物(R4、R5はナトリウム原子)0.01重量%含有水溶液(試験試料C);及び一般式(II)で表される化合物(R4、R5はナトリウム原子)0.1重量%含有水溶液(試験試料D)を調製した。

[0083] 上記で得られたトラニラスト含有製剤10mLを10mL容量のねじ口瓶(外径25mm;SV-10、日電理化ガラス社製)に入れて密閉し、トラニラスト含有製剤収容密閉容器を調製した。次いで、50mL容量のねじ口瓶(内径35mm;SV-50、日電理化ガラス社製)に、上記トラニラスト含有製剤収容密閉容器を入れ、更に当該50mL容量ねじ口瓶に、上記試験試料を添加して、50mL容量ねじ口瓶中に上記トラニラスト含有製剤収容密閉容器の周りに入る限りの上記試験試料を満たした(実施例7-10)。斯くして調製した50mL容量ねじ口瓶を、包装体入りトラニラスト含有製剤のモデルとして、以下の試験を行った。なお、モデルとして使用した当該包装体入りトラニラスト含有製剤は、包装体の外部からトラニラスト含有製剤の量や異物を視認することが可能であった。

[0084] 上記で調製した50mL容量ねじ口瓶(実施例7-10)に、光安定性試験装置(「Light-Tron LT-120 D3CJ型」、ナガノ科学株式会社製)を用いて、D65ランプを光源として、室温25℃の下、0.5万luxの光を60時間連続照射することにより、各トラニラスト含有製剤に積算照射量30万lux・hrの光を曝光した。その後、トラニラスト含有製剤を高速液体クロマトグラフィーで分析し、該製剤中のトラニラストの残存濃度を定量した。測定したトラニラストの残存濃度から、光照射前に対するトラニラストの残存率(%)を算出した。

[0085] また、比較のため、試験試料として、水を使用したもの(比較例8)についても、上記同様の試験を行った。

[0086] 得られた結果を表3に示す。この結果から、一般式(I)で表される化合物及び一般式(II)で表される化合物を使用して、トラニラスト含有製剤を包み囲むことにより、トラニラストの光による分解が顕著に抑制されることが確認された。

[0087] [表3]

	使用した試験試料	トラニラストの残存率
実施例 7	試験試料A [一般式 (I) で表される化合物 (R1、R2、R3 は、全てナトリウム原子) 0.01重量%含有水溶液]	90.6%
実施例 8	試験試料B [一般式 (I) で表される化合物 (R1、R2、R3 は、全てナトリウム原子) 0.1重量%含有水溶液]	98.2%
実施例 9	試験試料C [一般式 (II) で表される化合物 (R4、R5 はナトリウム原子) 0.01重量%含有水溶液]	81.3%
実施例 10	試験試料D [一般式 (II) で表される化合物 (R4、R5 はナトリウム原子) 0.1重量%含有水溶液]	97.8%
比較例 8	水	10.2%

産業上の利用可能性

[0088] 本発明の医薬製品は、視認性を確保した包装体内にトラニラスト及び／又はその塩を含有する製剤を収容してなる包装体入り医薬製剤であり、包装体内の製剤を肉眼で観察できると共に、光暴露により引き起こされるトラニラストの分解が顕著に抑制されている。それ故、本発明によれば、トラニラスト及び／又はその塩を含有する医薬製剤の製造工程管理や品質管理を確実ならしめることができ、またトラニラストを含有する製剤の保存安定性を高めることができる。

[0089] また、本発明のトラニラスト及びその塩の光分解抑制方法によれば、特定の波長を遮断し、しかも内部の視認性が確保された包装体に、トラニラスト及び／又はその塩を含有する医薬製剤を収容するという簡便な方法で、トラニラスト及びその塩の光による分解を顕著に抑制することができる。よって、当該方法によれば、トラニラスト及びその塩の光による分解を抑制できると共に、包装体内の製剤の量や性状や不溶性異物を肉眼で観察できるので、トラニラスト含有医薬製剤を製造する上での品質管理が容易化される。また、当該方法で得られた包装体入り製剤は、該製剤の使用者にとっても、包装体の外部から該製剤の量や性状を肉眼で確認した上で使用できるという点でも利点がある。

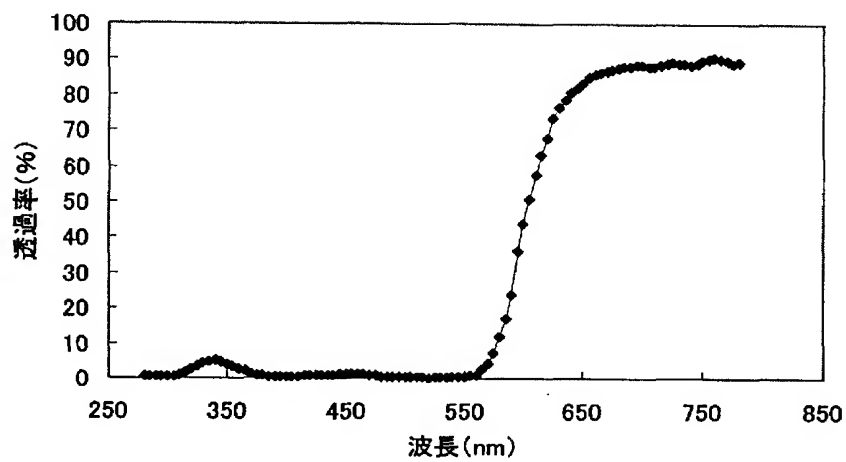
請求の範囲

- [1] 内部を視認でき、365～430nmの領域の光を遮断する包装体に、トラニラスト及びその塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する医薬製剤が収容されてなることを特徴とする、医薬製品。
- [2] 包装体の365～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、請求項1に記載の医薬製品。
- [3] 更に、包装体の350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、請求項2に記載の医薬製品。
- [4] 更に、包装体の350～450nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、請求項2に記載の医薬製品。
- [5] 包装体の365～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下であり、350～430nmの波長領域の平均光透過率が20%以下である、請求項1に記載の医薬製品。
- [6] 透明包装体が、少なくとも、455～780nmの波長領域の平均光透過率が30%以上の部分を有するものである、請求項1に記載の医薬製品。
- [7] 医薬製剤が、更に、ベルベリン、ビタミンB2類、ヘスペリジン、オキシキノリン、ビタミンB12類、それらの誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである、請求項1に記載の医薬製品。
- [8] 医薬製剤が水性製剤である、請求項1に記載の医薬製品。
- [9] 医薬製剤の総量に対して、トラニラスト及びその塩を総量で0.01～20重量%の割合で含有する、請求項8に記載の医薬製品。
- [10] 医薬製剤が、点眼剤、洗眼剤、注射剤、皮膚外用剤、点鼻剤又はコンタクトレンズ用剤である、請求項1に記載の医薬製品。
- [11] トラニラスト又はその塩の光暴露による分解を抑制する方法であって、トラニラスト及びその塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する医薬製剤を、内部を視認でき、しかも365～430nmの領域の光を遮断する包装体に収容することを特徴とする、方法。
- [12] 内部を視認でき、365～430nmの領域の光を遮断する包装体の、トラニラスト及び

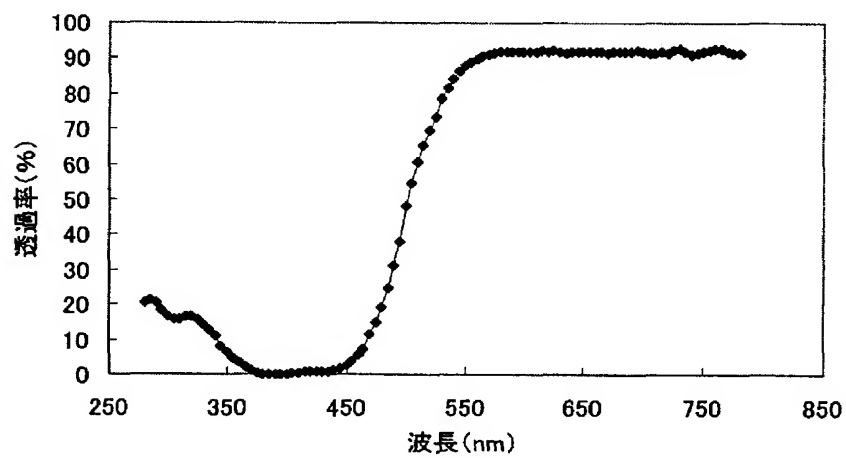
その塩よりなる群から選択される少なくとも1種の光暴露による分解を抑制するための使用。

- [13] 内部を視認でき、365～430nmの領域の光を遮断する包装体の、トラニラスト及びその塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する医薬製剤の光暴露による分解を抑制するための使用。

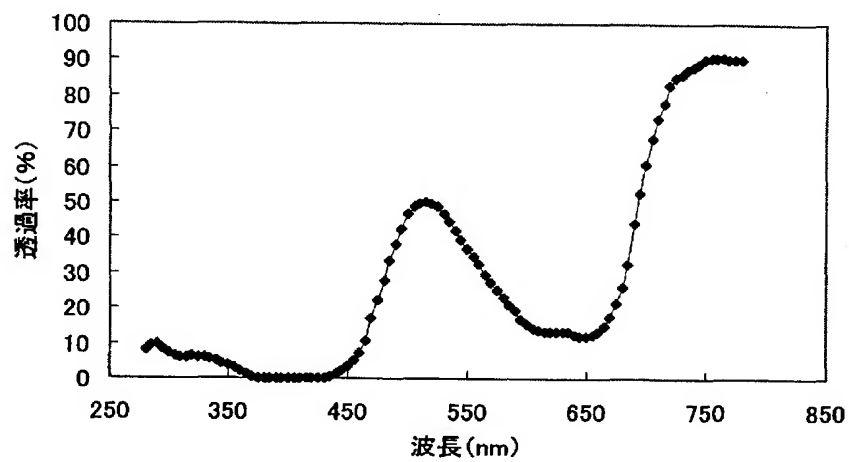
[図1]



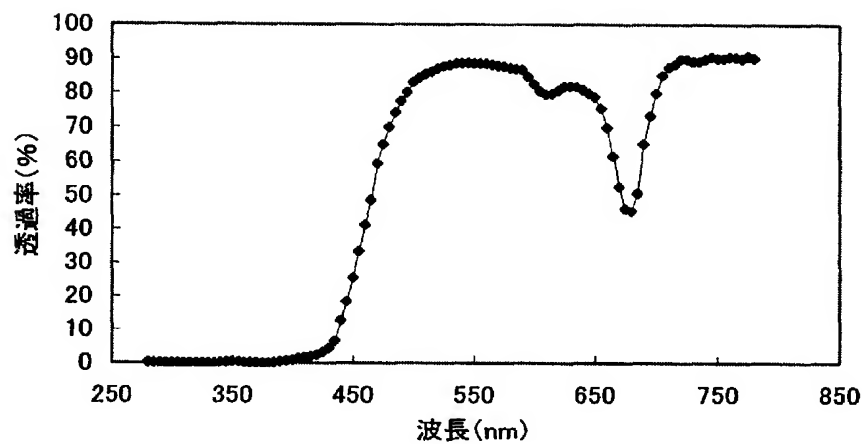
[図2]



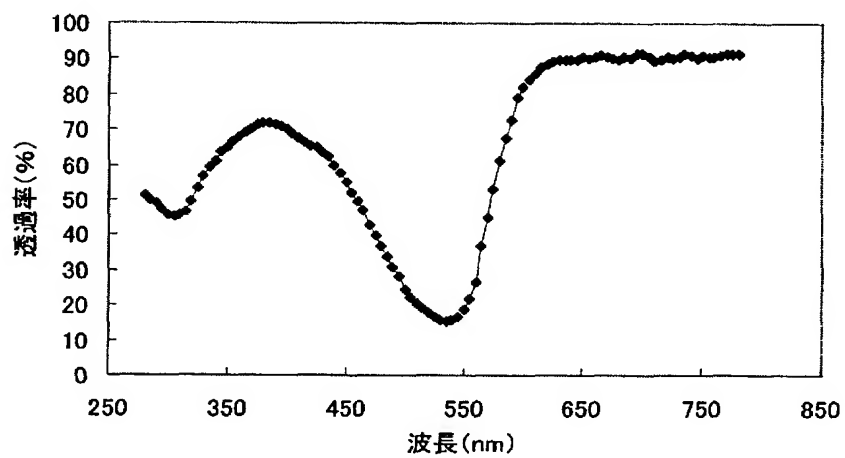
[図3]



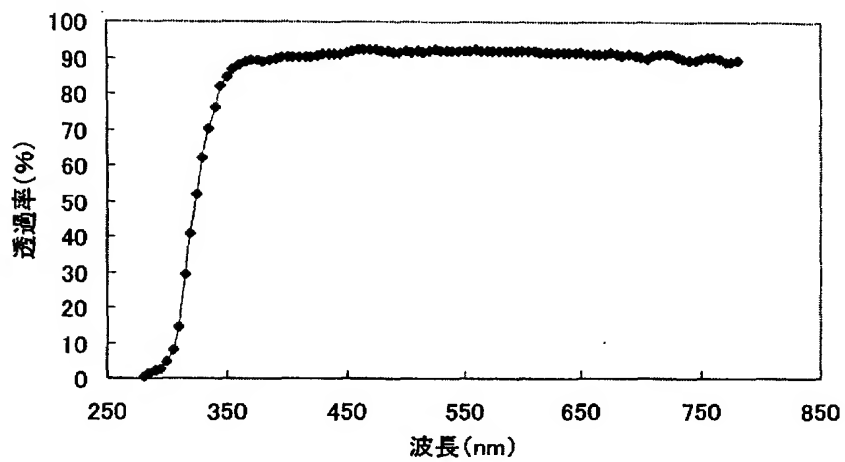
[図4]



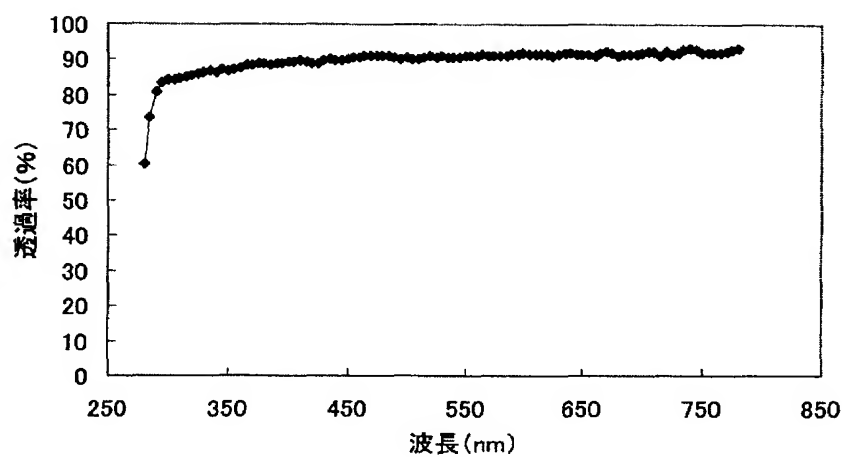
[図5]



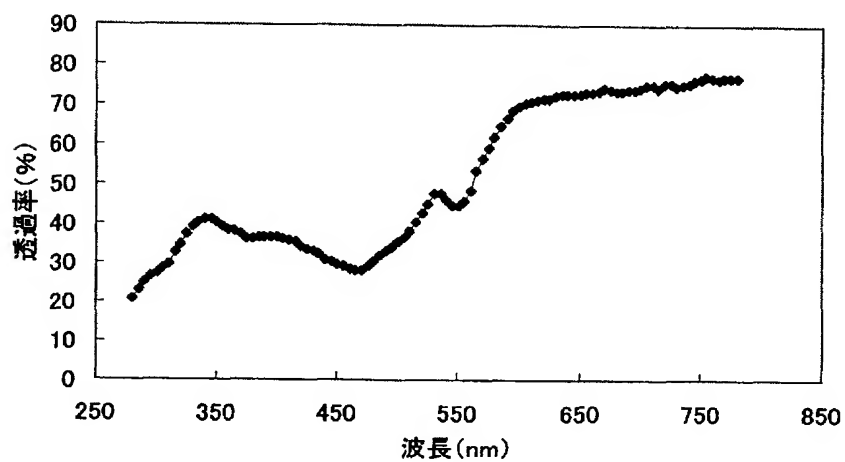
[図6]



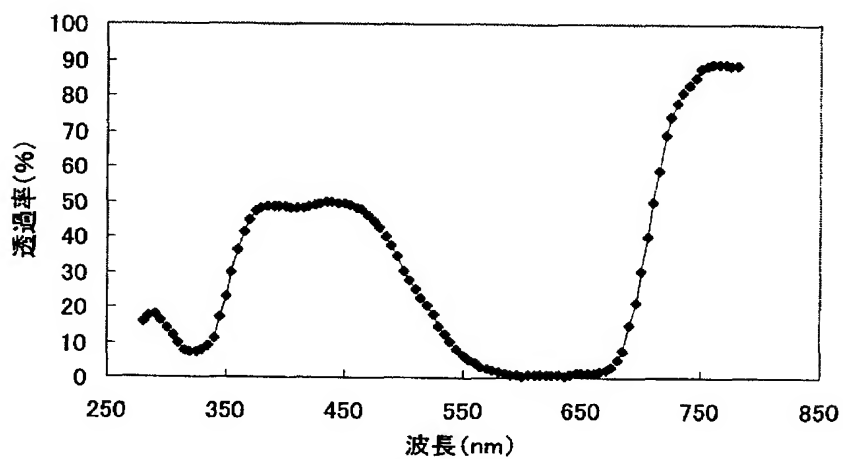
[図7]



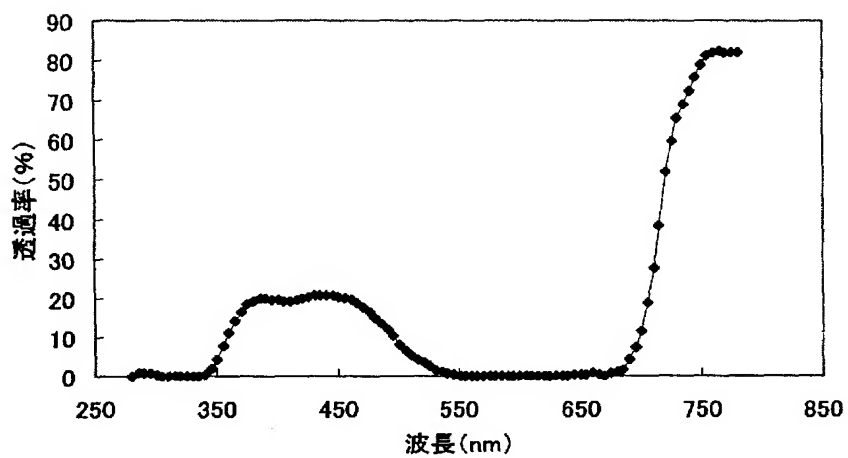
[図8]



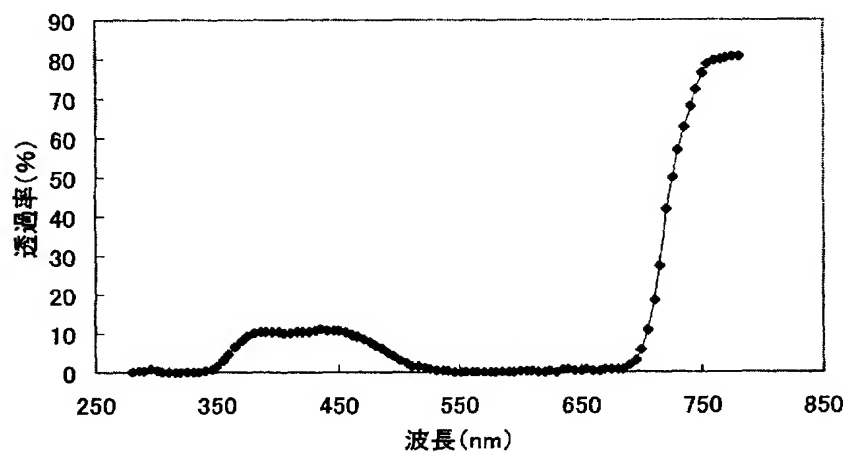
[図9]



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005967

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/196, A61J1/00, A61K9/08, 47/24, 47/26, A61P11/02,
17/04, 27/04, 27/14, 37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/196, A61J1/00, A61K9/08, 47/24, 47/26, A61P11/02,
17/04, 27/04, 27/14, 37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Naohide H, Makiko F, Kazuhiko I, Den-ichi M, Noriyasu S and Mitsuo M. Effect of UV-absorbing agents on photodegradation of Tranilast in oily gels, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1999, Vol.47, No.12, pages 1713 to 1716, Figs. 2, 5	1-13
Y	Tadanobu U, Fumitoshi H and Kaneto U. Different photodimerization behavior of Tranilast in α -, β - and γ -cyclodextrin complexes: Cavity-size and stoichiometry dependence, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1993, pages 109 to 114, page 109, left column, Kinetic Measurements, Fig. 1	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July, 2005 (12.07.05)

Date of mailing of the international search report

09 August, 2005 (09.08.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005967

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 3-145421 A (ZERIA Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 June, 1991 (20.06.91), Claim 1; page 2, upper right column to lower left column; examples 1 to 3 (Family: none)	1-13
Y	JP 8-98870 A (Nissho Corp.), 16 April, 1996 (16.04.96), All references (Family: none)	1-13
Y	JP 9-24085 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 28 January, 1997 (28.01.97), Claim 1; Par. Nos. [0004] to [0005], [0012] (Family: none)	1-13
Y	JP 58-109415 A (Teysan Pharmaceuticals Co., Ltd.), 29 June, 1983 (29.06.83), Page 2, lower right column, lines 7 to 13 (Family: none)	1-13
Y	WO 2003/002139 A1 (Asahi Kasei Fama Kabushiki Kaisha), 09 January, 2003 (09.01.03), Description; page 5, lines 9 to 21 & AU 2002/313308 A1	1-13
Y	JP 60-105611 A (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 11 June, 1985 (11.06.85), Page 3, upper left column, 2nd line from the bottom to upper right column, line 10 (Family: none)	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ A61K31/196, A61J1/00, A61K9/08, 47/24, 47/26, A61P11/02, 17/04, 27/04, 27/14, 37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ A61K31/196, A61J1/00, A61K9/08, 47/24, 47/26, A61P11/02, 17/04, 27/04, 27/14, 37/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Naohide H, Makiko F, Kazuhiko I, Den-ichi M, Noriyasu S and Mitsuo M. Effect of UV-absorbing agents on photodegradation of Tranilast in oily gels, Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1999, Vol.47, number 12, page 1713-1716. 図 2、図 5 など	1-13
Y	Tadanobu U, Fumitoshi H and Kaneto U. Different photodimerization behavior of Tranilast in α -, β - and γ -cyclodextrin complexes: Cavity-size and stoichiometry dependence,	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 07. 2005

国際調査報告の発送日

09. 8. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

4 C

3 3 3 7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 1993, page 109-114. 第 1 0 9 頁左欄の Kinetic Measurements の項、図 1 など	
Y	JP 3-145421 A (ゼリア新薬工業株式会社) 1991.06.20 特許請求の範囲 1、第 2 頁右上欄～左下欄、実施例 1～3 など (ファミリーなし)	1-13
Y	JP 8-98870 A (株式会社ニッショー) 1996.04.16 全文献 (ファミリーなし)	1-13
Y	JP 9-24085 A (旭化成工業株式会社) 1997.01.28 特許請求の範囲 1、[0004]-[0005]、[0012]など (ファミリーなし)	1-13
Y	JP 58-109415 A (帝三製薬株式会社) 1983.06.29 第 2 頁右下欄第 7 行～第 1 3 行など (ファミリーなし)	1-13
Y	WO 2003/002139 A1 (旭化成ファーマ株式会社) 2003.01.09 明細書第 5 頁第 9 行～第 2 1 行など & AU 2002/313308 A1	1-13
Y	JP 60-105611 A (日本ケミファ株式会社) 1985.06.11 第 3 頁左上欄下から 2 行～右上欄第 1 0 行など (ファミリーなし)	1-13